

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Handwritten signature or initials.

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 36 435.0

Anmeldetag: 26. Juli 2001

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim/DE

Bezeichnung: Antithrombotische Verbindungen, deren Herstellung
und deren Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D 207/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Januar 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Handwritten signature of the President of the German Patent and Trademark Office.

08.01.02

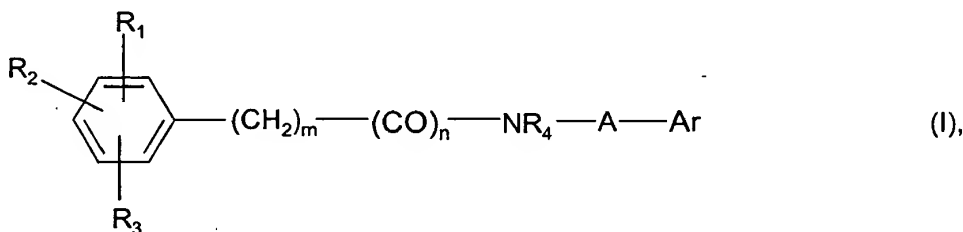
Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 Ingelheim/Rhein



Case 1/1235
Prioritätsstext

Antithrombotische Verbindungen, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R₅ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeutet. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs, deren Derivate, die an Stelle einer Carboxygruppe eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe enthalten, und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Salzen, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

- (i) m die Zahl 0,
n die Zahl 1 und
A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der
- ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder
- ein Wasserstoffatom durch die Gruppe $-(CH_2)_p-R_f$ ersetzt sein kann, wobei
- p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und
- R_f eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylamino-carbonylgruppe darstellt,

oder

- (ii) m die Zahl 1,
n die Zahl 1 und
A eine Bindung oder
- (iii) m die Zahl 0 oder 1,
n die Zahl 0 und
A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können, oder
- (iv) m die Zahl 2,
n die Zahl 0 und
A eine Bindung,

R₁ eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Di-(C₁₋₅-alkyl)amino- oder N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₅-alkylaminogruppe, wobei der C₁₋₅-Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

oder eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe monosubstituierte oder terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

die Phenylsubstituenten durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei

R₅ eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe und

R₇ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe,

wobei unter einer vorstehend erwähnten Heteroarylgruppe eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

- 5 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

zu verstehen ist,

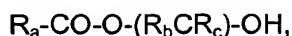
und wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte oder monosubstituierte Phenylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoho-

lische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasser-

stoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, R_a -CO-O-(R_bCR_c)-O-CO-, C_{1-6} -Alkyl-CO-NH-(R_dCR_e)-O-CO- oder C_{1-6} -Alkyl-CO-O-(R_dCR_e)-(R_dCR_e)-O-CO-Gruppe, in denen R_a bis R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_d und R_e , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- (i) m die Zahl 0,
n die Zahl 1 und
A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder

ein Wasserstoffatom durch die Gruppe $-(CH_2)_p-R_f$ ersetzt sein kann, wobei

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_f eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{3-7} -Cycloalkylamino-carbonylgruppe darstellt,

oder

(ii) m die Zahl 0 oder 1,

n die Zahl 0 und

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

R_1 eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- oder Amino- C_{1-3} -alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- oder N-(C_{5-7} -Cycloalkyl)- C_{1-3} -alkylaminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylamino-carbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei

ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl-, Phenylcarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_5 eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, eine Amino- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe und

R_7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt,

bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte oder monosubstituierte Phenylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen, in denen

- (i) m die Zahl 0,
 n die Zahl 1 und
 A eine Methylengruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder

ein Wasserstoffatom durch die Gruppe $-(CH_2)_p-R_f$ ersetzt sein kann, wobei

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_1 eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe darstellt

oder

- (ii) m die Zahl 0,
 n die Zahl 0 und
 A eine $-CH_2-CH_2-$ Gruppe, oder
- (iii) m die Zahl 1,
 n die Zahl 0 und
 A eine $-CH_2-$ Gruppe bedeuten,

die Reste R_1 bis R_4 wie vorstehend erwähnt definiert sind, wobei R_1 jedoch in 4-Stellung an den in Formel I enthaltenen Phenylrest gebunden ist und

Ar eine durch die Reste R_5 und R_6 disubstituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

R_5 in 3-Stellung gebunden ist, wenn R_6 ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R_6 eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt, und eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, eine Amino- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkylgruppe und

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe bedeutet,

deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- (i) m die Zahl 0,
 n die Zahl 1 und
 A eine Methylengruppe, in der

ein Wasserstoffatom durch eine Methyl-, Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethyl- oder Dimethylamino-carbonylmethylgruppe ersetzt sein kann,

R₁ in 4-Stellung des Phenylrestes der Formel I gebunden ist und

eine C₅₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Amino-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe

oder eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine in 3- oder, falls R₃ eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt, in 5-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundene C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder ein in 3-Stellung gebundenes Chlor- oder Bromatom,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundene C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom und

Ar eine durch die Reste R₅ und R₆ disubstituierte Phenylgruppe bedeuten, wobei

R₅ in 3-Stellung gebunden ist, wenn R₆ ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R₆ eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt, und eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe und

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Hydroxygruppe darstellt,

sowie diejenigen Verbindungen, in denen

(i) m die Zahl 0,

n die Zahl 0 und

A eine $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ Gruppe, oder

(ii) m die Zahl 1;

n die Zahl 0 und

A eine $-\text{CH}_2\text{-}$ Gruppe,

R_1 eine in 4-Stellung des Phenylrestes der Formel I gebundene 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom oder ein in 3- oder, falls R_3 eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, in 5-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundener Substituent ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C_{1-3} -Alkyl und Trifluormethyl,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundene C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom und

Ar eine durch die Reste R_5 und R_6 disubstituierte Phenylgruppe bedeuten, wobei

R_5 in 5-Stellung gebunden ist und eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidogruppe und

R_6 eine in 2-Stellung gebundene Hydroxygruppe darstellt,

deren Stereoisomere und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt:

(1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin,

(2) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin,

- (3) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin,
- (4) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (5) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (6) N-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (7) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (8) N-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (9) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)amino]-benzamid,
- (10) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(N-acetyl-cyclobutylamino)-benzamid,
- (11) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(N-cyclopentyl-methylamino)-benzamid,
- (12) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-{N-cyclopentyl-(3-carboxy-propionyl)amino}-benzamid,
- (13) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-4-cyclopentylamino-3-methyl-benzamid,
- (14) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoyl-amino]-essigsäureethylester,
- (15) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoyl-amino]-essigsäure,

- (16) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-(2-aminoacetyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid,
- (17) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-(3-amino-propionyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid,
- (18) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (19) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester,
- (20) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester,
- (21) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-[N-(3-amino-propionyl)-cyclopentylamino]-benzoylamino]-propionsäure-ethylester,
- (22) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-ethylester,
- (23) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-ethylester,
- (24) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,
- (25) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,
- (26) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,
- (27) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,

(28) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäuredimethylamid,

(29) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-essigsäurepyrrolidinamid,

(30) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-essigsäuredimethylamid,

(31) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(32) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(33) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und

(34) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester,

in denen eine gegebenenfalls vorhandene Amidinogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

(i) m die Zahl 0, n die Zahl 1 und A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder

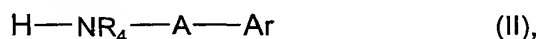
ein Wasserstoffatom durch die Gruppe $-(CH_2)_p-R_f$ ersetzt sein kann, wobei p und R_f wie eingangs erwähnt definiert sind,

oder

(ii) m und n jeweils die Zahl 1 und A eine Bindung und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt, bedeuten:

Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

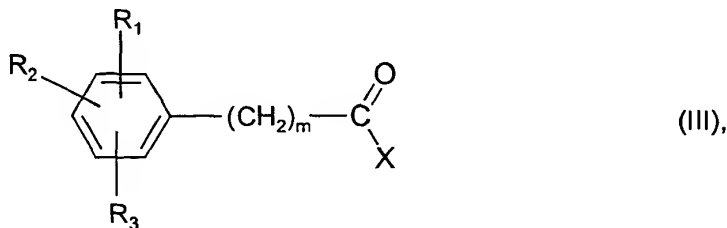


in der R_4 wie eingangs erwähnt definiert ist,

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder ein Wasserstoffatom durch die Gruppe $-(CH_2)_p-R_f$ ersetzt sein kann, wobei p und R_f wie eingangs erwähnt definiert sind, oder eine Bindung und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_5 eine Cyanogruppe darstellt und R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind, bedeuten

mit einer Carbonsäure oder einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



in der m die Zahl 0 oder 1 darstellt, X eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder ein Chloratom darstellt und R_1 bis R_3 wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid, Natronlauge oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/N-Methylmorpholin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/N-Ethyl-diisopropylamin, N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

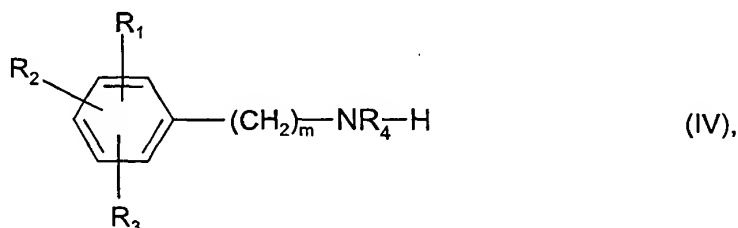
Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren e) beschrieben.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der m die Zahl 0 oder 1, n die Zahl 0,

A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können, und

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₅ eine Amidinogruppe darstellt, bedeuten:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_4 wie eingangs erwähnt definiert sind und m die Zahl 0 oder 1 darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, und Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe bedeuten, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe, und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

Die Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren e) beschrieben.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt,

m die Zahl 1, n die Zahl 0 und

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder

m die Zahl 2, n die Zahl 0 und A eine Bindung bedeuten:

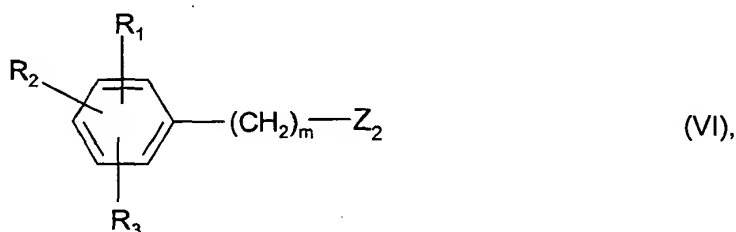
Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_4 wie eingangs erwähnt definiert ist,

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder eine Bindung, und Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_3 wie eingangs erwähnt definiert sind, m die Zahl 1 oder 2 darstellt und Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe, und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

Die Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren e) beschrieben.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

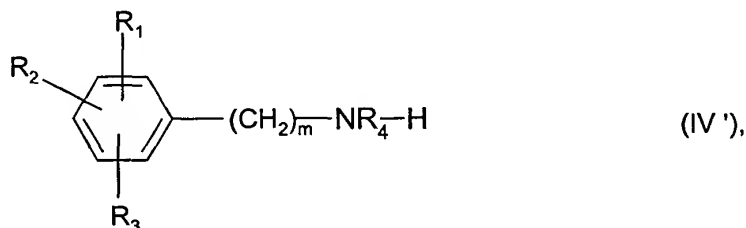
Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt,

m die Zahl 0 oder 1, n die Zahl 0 und

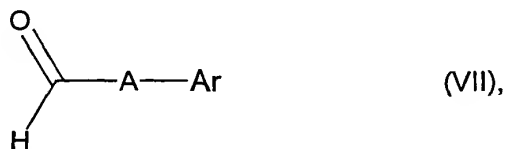
A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder

m die Zahl 2, n die Zahl 0 und A eine Bindung bedeuten:

Reduktive Alkylierung eines Amins der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_4 wie eingangs erwähnt definiert sind und m die Zahl 0, 1 oder 2 darstellt, mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel



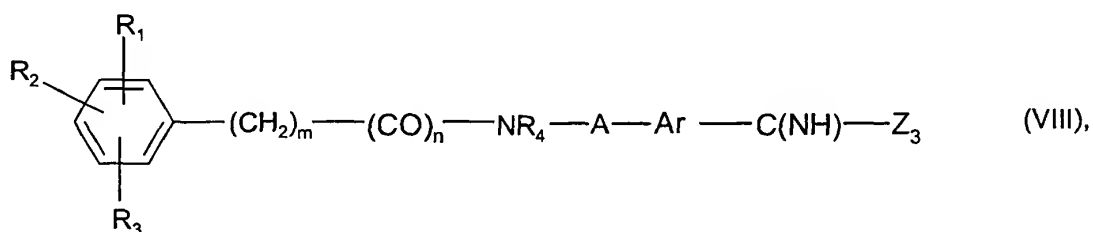
in der A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder eine Bindung, und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, bedeuten, und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

Die reduktive Alkylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriaceoxyborhydrid oder Boran/Pyridin zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 1-7 gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb oder Titan-IV-isopropylat und bei Raumtemperatur oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Bei der Umsetzung kann es desweiteren von Vorteil sein, wenn reaktive Gruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzreste geschützt sind, die nach der Umsetzung wieder mittels üblichen Methoden abgespalten werden. Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren e) beschrieben.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei R₆ und R₇ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₅ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₄, m, n und A wie eingangs erwähnt definiert sind, Ar eine durch die Reste R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie eingangs erwähnt definiert sind, und

Z₃ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-,

Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

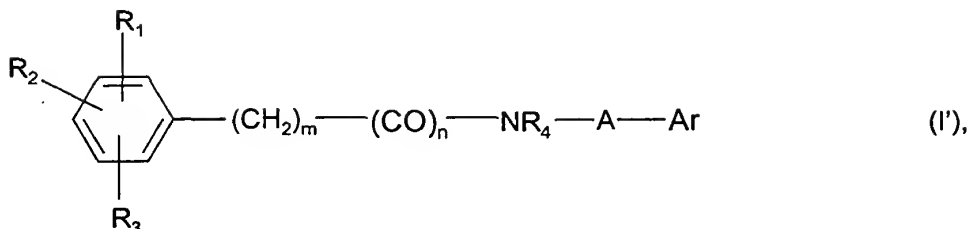
R_8 und R_9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel IX oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Aminomethyl-, C_{1-3} -Alkylaminomethyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminomethylgruppe darstellt:

Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt, R_1 bis R_4 , R_6 , R_7 , A, m und n wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, und gegebenenfalls anschließende Alkylierung mit einer Verbindung der Formel



in der R_{10} eine C_{1-3} -Alkylgruppe und Z_4 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe.

Die katalytische Hydrierung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle, Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, oder beispielsweise mit Raney-Nickel vorzugsweise in methanolischer Ammoniaklösung durchgeführt.

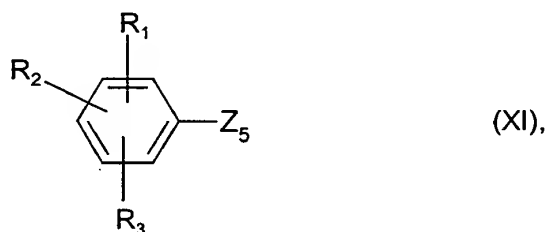
Die sich gegebenenfalls anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

m die Zahl 0, n die Zahl 0, A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt, bedeuten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_5 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_4 wie eingangs erwähnt definiert ist, A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie eingangs erwähnt definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, bedeuten, und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidinoverbindung.

Die Kupplungsreaktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol, Dioxan, Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran unter Verwendung eines geeigneten Katalysators, beispielsweise Bis-(tri-o-tolylphosphin)-palladium-(II)-chlorid, Tris-(dibenzylidenaceton)-di-



palladium(0)/Tris-o-tolylphosphin, Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0)/Tris-(2-furyl)phosphan, Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0)/2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-palladiumdichlorid oder Palladium-II-acetat/1,3-Bis-(triphenylphosphino)-propan vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natrium-tert.butylat, Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Triethylamin bei einer Temperatur zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise 20 bis 100°C, durchgeführt.

Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren e) beschrieben.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese anschließend mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden.

Die anschließende Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol



oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.



Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthallylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Die Chemie der Verbindungen der allgemeinen Formel II, II', II'' IV und IV' wird beispielsweise von Schröter in Stickstoffverbindungen II, Seiten 341-730, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1957, beschrieben. Die Herstellung von Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III sind in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E5, Carbonsäuren und Carbonsäurederivate, 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1985, beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre

physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R₅ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeutet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase, Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- (1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin-hydrochlorid,
- (2) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid,
- (3) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxy-carbonyl)propionyl]amino]-benzamid-hydrochlorid,
- (4) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und

(5) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,

auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

Methodik: Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge an p-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC_{50} berechnet als diejenige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

Material:

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0

Faktor Xa (Roche), Spez. Aktivität: 10 U/0.5 ml, Endkonzentration: 0.175 U/ml pro Reaktionsansatz

Substrat Chromozym X (Roche), Endkonzentration: 200 μ Mol/l pro Reaktionsansatz

Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Durchführung: 10 μ l einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsubstanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 μ l Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer und 25 μ l Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1.65 U/ml werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 μ l Chromozym X-Gebrauchslösung (1.88 μ Mol/l) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150 Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung:

1. Ermittlung der maximalen Zunahme ($\Delta OD/\text{Minuten}$) über 3 Messpunkte.
2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.
3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).

4. Ermittlung der IC_{50} durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der Dosiswirkungskurve bei $Y = 50\%$ Hemmung.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Hemmung des Faktors Xa (IC_{50} in μM)
(1)	0.084
(2)	0.014
(3)	0.075
(4)	0.01
(5)	0.031

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit instabiler Angina oder nicht-transmuralem Herzinfarkt, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose, zur Prophylaxe und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen Gewebsadhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wundheilungsprozessen geeignet. Die



neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze können therapeutisch in Kombination mit Inhibitoren der Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), mit P₂T-Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 3 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 5 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milhzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 12-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin-hydrochlorida. 2-Methyl-4-brom-benzoesäure-pyrrolidinamid

35 g (0.163 Mol) 2-Methyl-4-brom-benzoesäure werden in 1 L Tetrahydrofuran und 100 ml Wasser gelöst und mit 57.8 g (0.18 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 22.0 g (0.163 Mol) N-Hydroxybenzotriazol und 62.7 mL (0.36 Mol) Ethyl-dicyclohexylamin versetzt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur werden 13.9 mL (0.167 Mol) Pyrrolidin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit 5 % iger Kochsalzlösung/Methylenchlorid versetzt und extrahiert. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organische Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt, wobei mit Methylenchlorid plus Ethanol (0-3%) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 42 g (77 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

b. N-[2-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

1.9 g (9.8 mMol) N-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamid werden in 50 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 2 g (11 mMol) N-Bromsuccinimid 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand wird mit Dichlormethan verrührt und abgesaugt. Die Mutterlauge wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (50:0.9:0.1) eluiert wird.

Ausbeute: 2.6 g (99 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 24:0.9:0.1)

c. N-[2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamid

12.5 g (45.9 mMol) N-[2-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamid werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 8.2 g (91 mMol) Kupfercyanid, 577 mg (0.5 mMol) Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und 11.6 g Aluminiumoxid 20 Stunden unter Stickstoffatmosphäre bei 140°C gerührt. Die warme Suspension wird abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (0-3%) eluiert wird.



Ausbeute: 4.9 g (49 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 19:0.9:0.1)

d. (5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-ethylamin

4.9 g (22.4 mMol) N-[2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-acetamid werden in 20 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 60 ml 3 molarer Salzsäure 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Solvens abdestilliert, der Rückstand in Aceton verrieben und abgesaugt. Das Rohprodukt wird in Wasser gelöst, mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2.6 g (66 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 4:0.9:0.1)

e. 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin

Eine Lösung von 2.0 g (6.7 mMol) 2-Methyl-4-brom-benzoesäure-pyrrolidinamid und 1.9 g (8.5 mMol) (5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-ethylamin in 75 mL Toluol wird unter Stickstoffatmosphäre mit 5.7 g (17.5 mMol) Cesiumcarbonat, 120 mg (0.27 mMol) Palladium-II-acetat und 240 mg (0.385 mMol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) versetzt und 18 Stunden auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser verrührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (1/0/0; 50/0.9/0.1 und 33/0.9/0.1) eluiert wird.

Ausbeute: 0.9 g (37 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:0.9:0.1)

f. 2-(5-Cyano-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin

0.5 g (1.3 mMol) 2-(5-Cyano-2-methoxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und bei -45 bis -25°C mit 7 ml (7 mMol) Bortribromid (1 M Lösung in Dichlormethan) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Eis und konz. Ammoniak versetzt und mit Dichlormethan/Methanol (19:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (0-3%) eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (46 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel; Essigester/Toluol/Ammoniak = 9:0.9:0.1)

g. 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin-hydrochlorid

0.2 g (0.63 mMol) 2-(5-Cyano-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin werden ethanolischer Salzsäure gelöst und 4.75 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, in 25 ml Ethanol aufgenommen und mit 0.9 g (9.5 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wird das ungelöste Material abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, filtriert, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0.2 g (87 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.58 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:2)

C₂₁H₂₆N₄O₂ x HCl (366.47/402.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 367
(M+Cl)⁺ = 401/03 (Cl)

Beispiel 2

N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin-hydrochlorid

a. 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1.c. aus 2-Methyl-4-brom-benzoesäure-pyrrolidinamid, Kupfercyanid, Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0) und Aluminiumoxid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.22 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

b. 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin

2.3 g 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzonitril werden in 75 ml ethanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von 0.4 g Raney-Nickel 3 Stunden bei 70°C mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft.

Ausbeute: 2.3 g (100 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

c. N-(5-Cyano-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin



Eine Lösung von 1.1 g (5 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin in 10 ml Methanol wird mit 0.3 ml (5 mMol) Eisessig und 0.2 g (3.5 mMol) Natriumcyanborhydrid versetzt. Nach 15 Minuten werden 0.5 g (3.4 mMol) 3-Formyl-4-hydroxy-benzonitril zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Eis und Salzsäure versetzt. Durch Zugabe von konz. Ammoniak wird die Lösung auf pH 8 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und über Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester eluiert wird.

Ausbeute: 0.6 g (32 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d. N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus N-(5-Cyano-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.66 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:1)

C₂₁H₂₆N₄O₂ x HCl (366.47/402.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 367

(M-H)⁻ = 365

(M+Cl)⁻ = 401/03 (Cl)

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin-dihydrochlorid

Ausbeute: 27 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₂H₂₈N₄O₂ x 2 HCl (380.49/453.41)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 381

Beispiel 3

N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

a. 4-Benzoyloxy-3-hydroxymethyl-benzonitril

Zu einer Lösung von 0.15 g (3.9 mMol) Natriumborhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 1.7 g (6.9 mMol) 4-Benzoyloxy-3-formyl-benzonitril in 10 ml Tetrahydrofuran bei 5-10°C zugetropft. Nach 1.5 Stunden bei 10°C wird das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird mit 0.5 N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und mit Ether/Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 1.5 g (91 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 8:2)

b. 4-Benzoyloxy-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methyl-benzonitril

Zu einer Lösung von 0.9 g (6.2 mMol) Phthalimid-Kaliumsalz, 1.5 g (6.2 mMol) 4-Benzoyloxy-3-hydroxymethyl-benzonitril und 3.9 g (15 mMol) Triphenylphosphin in 50 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 2.6 g (15 mMol) Azodicarbonsäurediethylester in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft, wobei die Temperatur bis 42°C ansteigt. Nach 24 Stunden wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand wird in Natriumchloridlösung/Essigester aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (10:0, 9:1 und 8:2) eluiert wird.

Ausbeute: 0.7 g (31 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

c. 4-Benzoyloxy-3-aminomethyl-benzonitril

0.7 g (1.9 mMol) 4-Benzoyloxy-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-methyl-benzonitril werden in 20 ml Isopropanol gelöst und unter Zusatz von 1.5 ml Hydrazinhydrat 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingedampft, der Rückstand wird mit Eiswasser verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.3 g (71 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

d. 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-benzoesäure

In einer Stahlbombe werden 26.8 g (0.1 mol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-brombenzol, 11.9 ml (0.13 Mol) n-Butanol, 1 g (0.004 Mol) Palladium-II-acetat, 4.2 g (0.016 Mol) Triphenylphosphin und 15.5 ml (0.12 Mol) N-Ethyl-diisopropylamin vorgelegt und nach Zugabe von Kohlenmonoxid 50 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen und Abdampfen des Kohlenmonoxids wird die Reaktionslösung in Eiswasser eingerührt und mit Essigester ex-

trahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Natriumhydrogencarbonatlösung und Essigester aufgenommen, die wäßrige Phase mit Salzsäure auf pH 4 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phasen werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.8 g (3.4 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

e. N-(2-Benzyloxy-5-cyano-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-benzoesäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, N-Methylmorpholin und 4-Benzyloxy-3-aminomethyl-benzonitril in Dimethylformamid.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

f. N-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus N-(2-Benzyloxy-5-cyano-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 0.3 g (77 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Eisessig = 8:2 + 1% Eisessig)

g. N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

0.3 g (0.5 mMol) N-(5-Carbamimidoyl-2-benzyloxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid werden in 50 mL Methanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit 5 Atmosphären Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft und mit Petrolether/Ether (1:1) verrieben.

Ausbeute: 120 mg (58 % der Theorie),

C₂₁H₂₄N₄O₃ x HCl (380.45/416.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 381

(M-H)⁻ = 379

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 81 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.55 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.48/430.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395
(M-H)⁻ = 393
(M+Cl)⁻ = 429/31 (Cl)

(2) N-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 88 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.53 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₁H₂₅N₄O₂ x HCl (364.45/400.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 365
(M+Cl)⁻ = 399/01 (Cl)

(3) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 87% der Theorie,

R_F-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:8)

C₂₁H₂₁F₃N₄O₃ x HCl (434.42/470.88)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 435
(M-H)⁻ = 433

Beispiel 4

N-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 2.b. aus N-(5-Cyano-2-benzyloxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid in methanolischem Ammoniak/Raney-Nickel/Wasserstoff und anschließender Umsetzung analog Beispiel 3.g. mit Wasserstoff in Methanol unter Zusatz von Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2)

C₂₁H₂₅N₃O₃ (367.45)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 366$

Beispiel 5

N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)amino]-benzamid-hydrochlorid

a. 4-Cyclopentylamino-3-methyl-benzoesäurebenzylester

3.3 g (13.6 mMol) 4-Amino-3-methyl-benzoesäurebenzylester, 1.3 ml (15 mMol) Cyclopentanon, 1.2 ml (20.5 mMol) Eisessig und 0.1 g p-Toluolsulfonsäure werden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4.0 g (17.8 mMol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugesetzt. Nach 26 Stunden bei Raumtemperatur wird das Solvens abdestilliert und der Rückstand in Wasser/Essigester verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und über Kieselgel gereinigt, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 0.8 g (19 % der Theorie),

R_F -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

b. 4-[Cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino]-3-methyl-benzoesäurebenzylester

Eine Lösung von 0.8 g (2.6 mMol) 4-Cyclopentylamino-3-methyl-benzoesäurebenzylester in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 0.1 g (2.6 mMol) Natriumhydrid versetzt und eine Stunde auf 40°C erwärmt. Nach Zugabe von 0.3 ml (2.34 mMol) Bernsteinsäureethylester-chlorid wird das Reaktionsgemisch 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Solvens wird der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 0.8 g (73 % der Theorie),

R_F -Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

c. 4-[Cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino]-3-methyl-benzoesäure

Hergestellt analog Beispiel 3.g. aus 4-[Cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino]-3-methyl-benzoesäurebenzylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

R_F -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

d. N-(5-Cyano-2-benzyloxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)amino]-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 4-[Cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino]-3-methyl-benzoesäure, 4-Benzyloxy-3-aminomethyl-benzonitril, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

e. N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)amino]-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus N-(5-Cyano-2-benzyloxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxycarbonylpropionyl)amino]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung analog Beispiel 3.g. mit Wasserstoff in Methanol unter Zusatz von Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.31 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 6:4)

C₂₇H₃₄N₄O₅ x HCl (494.60/531.06)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 495

(M+Cl)⁻ = 529/31 (Cl)

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(N-acetyl-cyclobutylamino)-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 97 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.48/430.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395

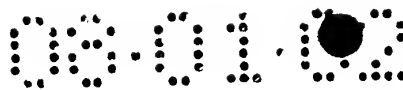
(M-H)⁻ = 393

(M+Cl)⁻ = 429/31 (Cl)

(2) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(N-cyclopentyl-methylamino)-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 91 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.30 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)



$C_{22}H_{28}N_4O_2 \times HCl$ (380.49/416.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 381
 $(M-H)^-$ = 379
 $(M+Cl)^-$ = 415/17 (Cl)

Beispiel 6

N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-carboxypropionyl)-amino]-benzamid-hydrochlorid

0.2 g (0.28 mMol) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxycarbonylpropionyl)amino]-benzamid-hydrochlorid werden in 5 ml 6 molarer Salzsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert und der Rückstand an Reversed Phase RP 8 gereinigt, wobei mit Wasser/Methanol (0 - 50%) eluiert wird.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.49 (Reversed Phase RP 18; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 6:4)

$C_{25}H_{30}N_4O_5 \times HCl$ (466.54/503.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 467
 $(M-H)^-$ = 465
 $(M+Na)^+$ = 489

Beispiel 7

N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-4-cyclopentylamino-3-methyl-benzamid-hydrochlorid

a. 4-Cyclopentylamino-3-methyl-benzoesäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1.e. aus 4-Brom-3-methyl-benzoesäuremethylester, Cyclopentylamin, Cäsiumcarbonat, Palladium-II-acetat und 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl in Toluol.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan)

b. 4-Cyclopentylamino-3-methyl-benzoesäure

3.3 g (14 mMol) 4-Cyclopentylamino-3-methyl-benzoesäuremethylester werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 30 mL Natronlauge (2N) versetzt. Nach 12 Stunden bei Raum-



temperatur wird das Reaktionsgemisch eingengt und unter Kühlung mit 30 ml Salzsäure (2N) versetzt. Nach 30 Minuten wird die Lösung mit Dichlormethan versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 0.8 g (26 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.74 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:6)

c. N-(2-Benzyloxy-5-cyano-benzyl)-4-cyclopentylamino-3-methyl-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 4-Cyclopentylamino-3-methyl-benzoesäure, O-(Benzo-triazol-1-yl)-N,N,N'-N'-tetramethyluroniumfluorborat, N-Methylmorpholin und 4-Benzyloxy-3-aminomethyl-benzonitril in Dimethylformamid.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

d. N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-4-cyclopentylamino-3-methyl-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus N-(2-Benzyloxy-5-cyano-benzyl)-4-cyclopentylamino-3-methyl-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 3.g.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₁H₂₆N₄O₂ x HCl (366.47/402.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 367

(M-H)⁻ = 365

(M+Cl)⁻ = 401/03 (Cl)

Beispiel 8

(3-Carbamimidoyl-phenyl)-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-essigsäureethylester

a. tert-Butoxycarbonylamino-(3-cyano-phenyl)-essigsäurebenzylester

Hergestellt analog Beispiel 1.c. aus tert-Butoxycarbonylamino-(3-brom-phenyl)-essigsäurebenzylester und Kupfer-(I)-Cyanid/ Tetrakis-triphenylphosphin-palladium-(0).

Ausbeute: 41% der Theorie,

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester= 4:1)



b. Amino-(3-cyano-phenyl)-essigsäurebenzylester

Hergestellt analog Beispiel 1.d. aus tert-Butoxycarbonylamino-(3-cyano-phenyl)-essigsäurebenzylester und Salzsäure in Dioxan.

Ausbeute: 66% der Theorie,

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 95:5 + Ammoniak)

c. (3-Cyano-phenyl)-[[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-carbonylamino}-essigsäurebenzylester

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus Amino-(3-cyano-phenyl)-essigsäurebenzylester und 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-benzoesäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 93% der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel; Essigester)

d. (3-Carbamimidoyl-phenyl)-[[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-carbonyl-amino}-essigsäureethylester-acetat

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus (3-Cyano-phenyl)-[[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-carbonyl-amino}-essigsäurebenzylester und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 47% der Theorie,

R_F-Wert: 0.46 (Reversed Phase RP8; 5% Kochsalzlösung/Methanol = 2:3)

C₂₄H₂₈N₄O₄ x CH₃COOH (436.52/496.57)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 437

(M-H)⁻ = 435

Beispiel 9

(3-Carbamimidoyl-phenyl)-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoyl-amino]-essigsäurehydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 7.b. aus (3-Carbamimidoyl-phenyl)-[[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-carbonyl-amino}-essigsäureethylester und Natronlauge.

Ausbeute: 91% der Theorie,

R_F-Wert: 0.55 (Reversed Phase RP8; 5% Kochsalzlösung/Methanol = 2:3)

C₂₂H₂₄N₄O₄ x HCl (408.46/444.92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 409



$$(M+Na)^+ = 431$$

Beispiel 10

N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-(2-aminoacetyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid-hydrochlorid

a. 4-{Cyclopentyl-[2-(2,2,2-trifluor-acetyl-amino)-acetyl]-amino}-3-methyl-benzoesäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 5.b. aus 4-Cyclopentylamino-3-methyl-benzoesäuremethylester, (2,2,2-Trifluor-acetyl-amino)-acetylchlorid und Natriumhydrid in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

b. 4-[N-(2-Benzyloxycarbonylamino-acetyl)-cyclopentyl-amino]-3-methyl-benzoesäure

1.5 g (3.8 mMol) 4-{Cyclopentyl-[2-(2,2,2-trifluor-acetyl-amino)-acetyl]-amino}-3-methyl-benzoesäuremethylester werden in 20 ml Methanol und 7.8 ml (7.7 mMol) 1 molarer Natronlauge 2 Stunden gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand wird mit 3.9 ml (3.8 mMol) 1 molarer Natronlauge versetzt. Anschließend werden 0.6 ml (4.1 mMol) Chlorameisensäurebenzylester zugetropft. Nach 1.5 Stunden wird mit 1 molarer Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.3 g (80 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

c. N-(2-Benzyloxy-5-cyano-benzyl)-3-methyl-4-[N-(2-benzyloxycarbonylamino-acetyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 4-[N-(2-Benzyloxycarbonyl-amino-acetyl)-cyclopentyl-amino]-3-methyl-benzoesäure, 3-Aminomethyl-4-benzyloxy-benzonitril, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 66% der Theorie,

R_F-Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

d. N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-(2-aminoacetyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid-hydrochlorid



- 47 -

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus N-(2-Benzoyloxy-5-cyano-benzyl)-3-methyl-4-[N-(2-benzoyloxycarbonylamino-acetyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 3.g.

Ausbeute: 55% der Theorie,

R_F-Wert: 0.61 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₃H₂₉N₅O₃ x HCl (423.52/459.98)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 424
(M+Cl)⁺ = 458/60 (Cl)

Analog Beispiel 10 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)- 3-methyl-4-[N-(3-amino-propionyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 100% der Theorie,

R_F-Wert: 0.53 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₄H₃₁N₅O₃ x HCl (437.55/474.01)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 438
(M+Cl)⁺ = 472/74 (Cl)

Beispiel 11

N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

a. 2-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoesäure

0.9 g (4.3 mMol) 2-Chlor-terephthalsäure und 0.8 g (4.7 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 10 ml Dimethylformamid 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 0.5 ml (6.5 mMol) Pyrrolidin und 1.0 ml (9.5 mMol) N-Methylmorpholin zugesetzt. Nach 48 Stunden bei Raumtemperatur wird das Solvens abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol/Eisessig 95:5:0.02 und 80:20:0.02 eluiert wird.

Ausbeute: 0.3 g (23 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 95:5 + Eisessig)

b. N-(2-Benzoyloxy-5-cyano-benzyl)-3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid



Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 2-Chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoesäure, 3-Aminomethyl-4-benzyloxy-benzonitril, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Ethyldiisopropylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 73% der Theorie,

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

c. N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus N-(2-Benzyloxy-5-cyano-benzyl)-3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 3.g.

Ausbeute: 66% der Theorie,

R_F-Wert: 0.54 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₀H₂₁ClN₄O₃ x HCl (400.87/437.34)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 401
(M-H)⁻ = 399
(M+Cl)⁻ = 435/7/9 (Cl₂)

Beispiel 12

3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid

a. 3-Amino-3-(3-cyano-phenyl)-propionsäure

13.1 g (0.1 Mol) 3-Cyanobenzaldehyd werden in 50 ml 95%igem Ethanol gelöst und nach Zugabe von 15.4 g (0.2 Mol) Ammoniumacetat 15 Minuten bei 45°C gerührt. Danach werden 20.8 g (0.2 Mol) Malonsäure in 50 ml 95%igem Ethanol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 6.5 g (34 % der Theorie),

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.20)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 191
(M-H)⁻ = 189

b. 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure

Zu 2.0 ml 2 molarer Natronlauge werden unter Eiskühlung 380.4 mg (2 mMol) 3-Amino-3-(3-cyano-phenyl)-propionsäure zugegeben. Nach Zugabe von 500 mg (1.98 mMol) 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylchlorid wird das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit 1 M Salzsäure auf pH 4 gestellt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (4-10%) eluiert wird.

Ausbeute: 280 mg (35 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

c. 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.40 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

$C_{25}H_{30}N_4O_4 \times HCl$ (450.54/487.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 451$

$(M-H)^- = 449$

$(M+Cl)^- = 585/87$ (Cl)

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{24}H_{27}ClN_4O_4 \times HCl$ (470.69/507.43)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 471/73$ (Cl)

$(M+Cl)^- = 505/7/9$ (Cl₂)

(2) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-[N-(3-amino-propionyl)-cyclopentyl-amino]-benzoylamino]-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

Ausbeute: 100% der Theorie,

R_f -Wert: 0.28 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

$C_{28}H_{37}N_5O_4 \times HCl$ (507.63/544.11)



- 50 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 508$
 $(M+Cl)^- = 542/44$ (Cl)

(3) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid

Ausbeute: 81 % der Theorie,

R_F -Wert: 0.70 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:4)

$C_{24}H_{27}BrN_4O_4 \times HCl$ (515.41/551.87)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 515/17$ (Br)

(4) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid

Ausbeute: 45 % der Theorie,

R_F -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1 + 1% Eisessig)

$C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl$ (448.51/484.91)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$ $(M+Cl)^- = 483/5$ (Cl)

Beispiel 13

3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 6 aus 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid und 6 molarer Salzsäure.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_F -Wert: 0.50 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

$C_{23}H_{26}N_4O_4 \times HCl$ (422.49/458.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 423$
 $(M-H)^- = 421$

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-hydrochlorid



- 51 -

Ausbeute: 65 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.5 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₃H₂₃F₃N₄O₄ x HCl (476.46/512.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 477

(M-H)⁻ = 475

(2) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-hydrochlorid

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.42 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₂H₂₃ClN₄O₄ x HCl (442.9/479.38)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 443/5 (Cl)

(M-H)⁻ = 441/3 (Cl)

(3) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-hydrochlorid

Ausbeute: 27 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.40 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₃H₂₄N₄O₄ x HCl (420.46/456.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 421

(M-H)⁻ = 419

Beispiel 14

3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäuredimethylamid-hydrochlorid

a. 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-dimethylamid

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure, Dimethylamin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b. 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-
propionsäuredimethylamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-dimethylamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

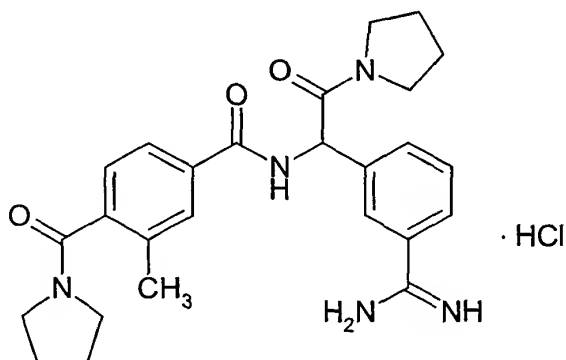
R_F-Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol 4:1 + 1% Eisessig)

C₂₅H₃₁N₅O₃ x HCl (449.56/486.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 450
(M+Cl)⁻ = 484/86 (Cl)

Analog Beispiel 14 werden hergestellt:

(1) N-[1-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid



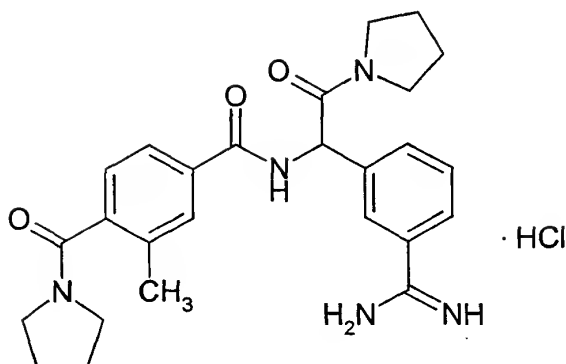
Ausbeute: 79 % der Theorie

R_F-Wert: 0.40 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₆H₃₁N₅O₃ x HCl (461.53/498.03)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 462

(2) N-[(3-Carbamimidoyl-phenyl)-dimethylcarbamoyl-methyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid



Ausbeute: 76 % der Theorie

R_f -Wert: 0.46 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

$C_{24}H_{29}N_5O_3 \times HCl$ (435.53/471.99)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$

Beispiel 15

N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

a. 3-(1-Amino-ethyl)-4-benzyloxy-benzonitril

10.4 g (41.4 mMol) 3-Acetyl-4-benzoyl-benzonitril werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 31.0 g (0.4 Mol) Ammoniumacetat versetzt und nach Zugabe von 1.8 g (28 mMol) Natriumcyano-bor-hydrid 3 Tage unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in halbkonz. Salzsäure 30 Minuten gerührt, mit Ammoniak neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingedampft und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Ethanol 9:1 und mit Essigester/Ethanol 7:3 eluiert wird.

Ausbeute: 1.3 g (12 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

b. N-[1-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 3-Methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoesäure, 3-(1-Amino-ethyl)-4-benzyloxy-benzonitril, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.



- 54 -

Ausbeute: 63 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

c. N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus N-[1-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol und anschließender Umsetzung mit Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle in Methanol analog Beispiel 3.g.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.35 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₂H₂₆N₄O₃ x HCl (394.48/430.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395
(M-H)⁻ = 393
(M+Cl)⁻ = 429/31 (Cl)

Analog Beispiel 15 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 3 % der Theorie

R_F-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₁H₂₃BrN₄O₃ x HCl (459.35/495.82)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 459/61 (Br)

(2) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid-hydrochlorid

Ausbeute: 5 % der Theorie

R_F-Wert: 0.58 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₁H₂₄N₄O₃ x HCl (380.45/416.92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 381

Beispiel 16



3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid

a. 4-Methyl-3-trifluormethyl-benzonitril

10,0 g (57 mMol) 4-Methyl-3-trifluormethyl-anilin werden in 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure suspendiert und bei 0°C mit einer Lösung von 4,2 g (61 mMol) Natriumnitrit in 25 ml Wasser versetzt. Die gebildete Diazoniumsalzlösung wird anschließend bei 30°C zu einer Lösung von 12,5 g (0,14 Mol) Kupfer-(I)-cyanid und 25 g (0,38 Mol) Kaliumcyanid in 160 ml Wasser zugetropft. Die entstandene Suspension wird 2 Stunden auf 78°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das ungelöste Material abfiltriert, das Filtrat mit 250 ml Essigester versetzt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird bei 40-90°C und 12 mbar durch Sublimation gereinigt.

Ausbeute: 5.5 g (47 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.43 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 4:1)

b. 4-Cyano-2-trifluormethyl-benzoesäure/4-Aminocarbonyl-2-trifluormethyl-benzoesäure

Zu einer Suspension von 4,5 g (24,3 mMol) 4-Methyl-3-trifluormethyl-benzonitril und 11 g (37,4 mMol) Kaliumdichromat in 100 ml Eisessig werden bei Raumtemperatur 28 ml konz. Schwefelsäure zugetropft, wobei die Temperatur bis auf 80°C ansteigt. Nach 1,5 Stunden bei 115°C wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, auf eine Mischung von 300g Eis/ 300 mL gesättigter Kochsalzlösung gegossen, mit konz. Ammoniak auf pH 3,5 eingestellt und mit insgesamt 1000 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Hälfte eingengt, mit konz. Ammoniak auf pH 9 eingestellt und mit insgesamt 400 mL 0,1N Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von konz. Salzsäure auf pH 3,5 eingestellt und mit insgesamt 400 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

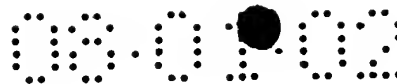
Ausbeute: 2.6 g (Produktgemisch im Verhältnis 3:7, 47 % der Theorie),

R_F-Werte:

4-Cyano-2-trifluormethyl-benzoesäure: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 6.5 : 3.5 + Eisessig)

4-Aminocarbonyl-2-trifluormethyl-benzoesäure: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 6.5 : 3.5 + Eisessig)

c. 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)- benzonitril/3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid



Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 4-Cyano-2-trifluormethyl-benzoesäure/4-Aminocarbonyl-2-trifluormethyl-benzoesäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 53 % der Theorie (Produktgemisch),

R_F-Werte:

3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzonitril: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 85:15 + Eisessig)

3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 85:15 + Eisessig)

d. 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoesäure

1.65 g eines Gemisches aus 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzonitril und 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 20 ml 10 N Natronlauge versetzt. Nach 45 Minuten bei 80°C wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure auf pH 9 eingestellt. Der Ethanol wird abdestilliert, der Rückstand wird mit 100 ml Ether und 50 ml Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure auf pH 3,5 eingestellt, der gebildete weiße Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.05 g (85 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.43 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 85:15 + Eisessig)

e. 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1.a. aus 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoesäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, N-Methylmorpholin und 3-Amino-3-(3-cyano-phenyl)-propionsäureethylester in Dimethylformamid.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

f. 3-(3-Carbamidoyl-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1.g. aus 3-(3-Cyano-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 90% der Theorie,

- 57 -

R_F-Wert: (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

C₂₅H₂₇F₃N₄O₄ x HCl (504.51/540.97)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 505

Beispiel 17Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 18Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 19Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 20Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 21

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 22Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 23Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

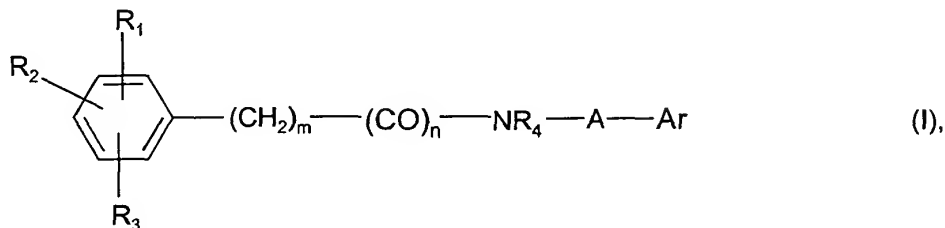
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

- (i) m die Zahl 0,
 n die Zahl 1 und
 A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine
 C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder

ein Wasserstoffatom durch die Gruppe $-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_f$ ersetzt sein kann, wobei

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_f eine Hydroxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
 C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(\text{C}_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- oder
 C_{3-7} -Cycloalkylamino-carbonylgruppe darstellt,

oder

- (ii) m die Zahl 1,
 n die Zahl 1 und
 A eine Bindung oder

- (iii) m die Zahl 0 oder 1,

n die Zahl 0 und

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder

(iv) m die Zahl 2,

n die Zahl 0 und

A eine Bindung,

R_1 eine Amino-, C_{1-5} -Alkylamino-, C_{3-7} -Cycloalkylamino- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe, eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Di-(C_{1-5} -alkyl)amino- oder N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)- C_{1-5} -alkylaminogruppe, wobei der C_{1-5} -Alkylteil mit Ausnahme der 1-Position jeweils durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe,

eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Aminosulfonylgruppe,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe ersetzt sein kann,



eine Phenylcarbonyl- oder Heteroaryl-carbonylgruppe,

oder eine gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, Phenyl- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe monosubstituierte oder terminal durch eine Phenyl- und eine Hydroxygruppe disubstituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

die Phenylsubstituenten durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei

R₅ eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe und

R₇ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe,

wobei unter einer vorstehend erwähnten Heteroarylgruppe eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

zu verstehen ist,

wobei an die vorstehend erwähnten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die so gebildeten bicyclischen Heteroarylgruppen über den heteroaromatischen oder carbocyclischen Teil gebunden sein können,

und wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte oder monosubstituierte Phenylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

- (i) m die Zahl 0,
 n die Zahl 1 und
 A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder

ein Wasserstoffatom durch die Gruppe -(CH₂)_p-R_f ersetzt sein kann, wobei

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_f eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylamino-carbonylgruppe darstellt,

oder

- (ii) m die Zahl 0 oder 1,
 n die Zahl 0 und
 A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

R₁ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder Amino-C₁₋₃-alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder N-(C₅₋₇-Cycloalkyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-carbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe, wobei

ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl-, Phenylcarbonyl- oder tert.-Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

oder eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₅ eine Cyanogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppe und

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt,

bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten unsubstituierten oder monosubstituierten Phenylgruppen oder in diesen Resten enthaltene unsubstituierte oder monosubstituierte Phenylteile sowie die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen an

einem Kohlenstoffatom gegebenenfalls zusätzlich jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

- (i) m die Zahl 0,
 n die Zahl 1 und
 A eine Methylengruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder

ein Wasserstoffatom durch die Gruppe $-(CH_2)_p-R_f$ ersetzt sein kann, wobei

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_f eine Hydroxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt

oder

- (ii) m die Zahl 0,
 n die Zahl 0 und
 A eine -CH₂-CH₂-Gruppe, oder

- (iii) m die Zahl 1,
 n die Zahl 0 und
 A eine -CH₂-Gruppe bedeuten,

die Reste R₁ bis R₄ wie im Anspruch 2 definiert sind, wobei R₁ jedoch in 4-Stellung an den in Formel I enthaltenen Phenylrest gebunden ist und

Ar eine durch die Reste R_5 und R_6 disubstituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

R_5 in 3-Stellung gebunden ist, wenn R_6 ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R_6 eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt, und eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, eine Amino- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkylgruppe und

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppe bedeutet,

deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

- (i) m die Zahl 0,
 n die Zahl 1 und
 A eine Methylengruppe, in der

ein Wasserstoffatom durch eine Methyl-, Hydroxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonylmethyl- oder Dimethylaminocarbonylmethylgruppe ersetzt sein kann,

R_1 in 4-Stellung des Phenylrestes der Formel I gebunden ist und

eine C_{5-7} -Cycloalkylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Amino- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-carbonylgruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe

oder eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine in 3- oder, falls R_3 eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, in 5-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundene C_{1-3} -Alkyl- oder Trifluormethylgruppe oder ein in 3-Stellung gebundenes Chlor- oder Bromatom,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundene C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom und

Ar eine durch die Reste R_5 und R_6 disubstituierte Phenylgruppe bedeuten, wobei

R_5 in 3-Stellung gebunden ist, wenn R_6 ein Wasserstoffatom darstellt, oder in 5-Stellung gebunden ist, wenn R_6 eine andere Bedeutung als die des Wasserstoffatoms annimmt, und eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe und

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung gebundene Hydroxygruppe darstellt,

deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

(i) m die Zahl 0,
n die Zahl 0 und
A eine $-CH_2-CH_2-$ Gruppe, oder

(ii) m die Zahl 1,
n die Zahl 0 und
A eine $-CH_2-$ Gruppe,

R_1 eine in 4-Stellung des Phenylrestes der Formel I gebundene 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonyl- oder 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-carbonylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder ein in 3- oder, falls R₃ eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt, in 5-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundener Substituent ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₃-Alkyl und Trifluormethyl,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine in 2-Stellung des Phenylrestes in Formel I gebundene C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom und

Ar eine durch die Reste R₅ und R₆ disubstituierte Phenylgruppe bedeuten, wobei

R₅ in 5-Stellung gebunden ist und eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituierte Amidogruppe und

R₆ eine in 2-Stellung gebundene Hydroxygruppe darstellt,

deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-ethylamin,
- (2) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin,
- (3) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzylamin,
- (4) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (5) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-2,5-dimethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

- (6) N-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (7) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (8) N-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,
- (9) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-cyclopentyl-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)amino]-benzamid,
- (10) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(N-acetyl-cyclobutylamino)-benzamid,
- (11) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-(N-cyclopentyl-methylamino)-benzamid,
- (12) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-{N-cyclopentyl-(3-carboxy-propionyl)amino}-benzamid,
- (13) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-4-cyclopentylamino-3-methyl-benzamid,
- (14) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoyl-amino]-essigsäureethylester,
- (15) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoyl-amino]-essigsäure,
- (16) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-(2-aminoacetyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid,
- (17) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-methyl-4-[N-(3-amino-propionyl)-cyclopentyl-amino]-benzamid,
- (18) N-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-benzyl)-3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(19) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester,

(20) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester,

(21) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-{3-methyl-4-[N-(3-amino-propionyl)-cyclopentylamino]-benzoylamino}-propionsäure-ethylester,

(22) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-ethylester,

(23) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure-ethylester,

(24) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,

(25) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,

(26) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-chlor-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,

(27) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(2,5-dihydropyrrol-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäure,

(28) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäuredimethylamid,

(29) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-essigsäurepyrrolidinamid,

(30) 2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-[3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-essigsäuredimethylamid,

(31) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(32) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-3-brom-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid,

(33) N-[1-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzamid und

(34) 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-3-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-benzoylamino]-propionsäureethylester,

in denen eine gegebenenfalls vorhandene Amidinogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer antithrombotischen Wirkung.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe

darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

(i) m die Zahl 0, n die Zahl 1 und A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der

ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder

ein Wasserstoffatom durch die Gruppe -(CH₂)_p-R_f ersetzt sein kann, wobei p und R_f wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

oder

(ii) m und n jeweils die Zahl 1 und A eine Bindung und

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R₅ eine Amidinogruppe darstellt, bedeuten,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert definiert ist,

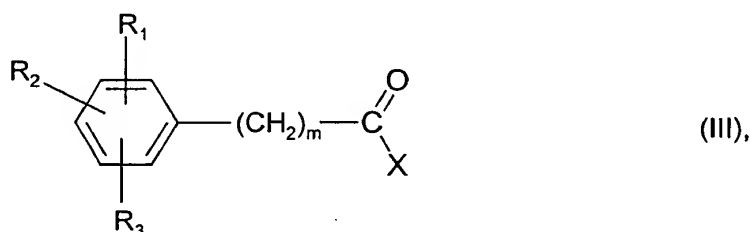
A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder

ein Wasserstoffatom durch die Gruppe -(CH₂)_p-R_f ersetzt sein kann, wobei p und R_f wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

oder eine Bindung und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_5 eine Cyanogruppe darstellt und R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, bedeuten,

mit einer Carbonsäure oder einem reaktiven Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



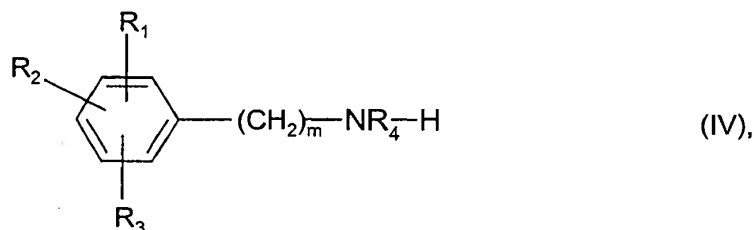
in der m die Zahl 0 oder 1 darstellt, X eine Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder ein Chloratom bedeutet und R_1 bis R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten acyliert und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidinoverbindung übergeführt wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der m die Zahl 0 oder 1, n die Zahl 0,

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt, bedeuten,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und m die Zahl 0 oder 1 darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, und Z_1 eine Austrittsgruppe bedeuten, alkyliert und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidinoverbindung übergeführt wird oder,

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt,

m die Zahl 1, n die Zahl 0 und

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder

m die Zahl 2, n die Zahl 0 und A eine Bindung bedeuten,

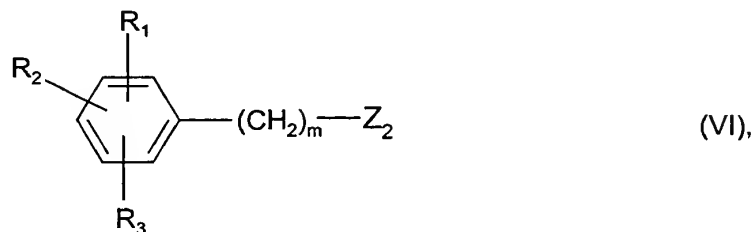
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder eine Bindung, und Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, m die Zahl 1 oder 2 darstellt und Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, alkyliert und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidinoverbindung übergeführt wird oder,

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

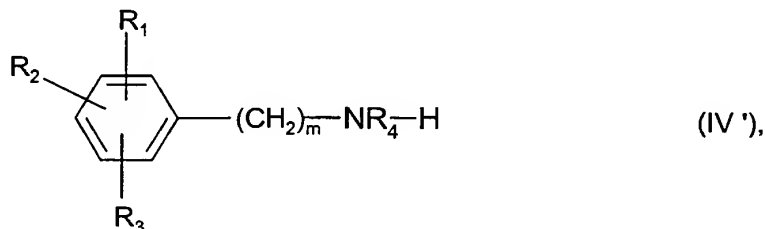
Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt,

m die Zahl 0 oder 1, n die Zahl 0 und

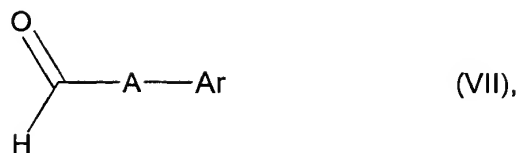
A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder

m die Zahl 2, n die Zahl 0 und A eine Bindung bedeuten,

ein Amin der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und m die Zahl 0, 1 oder 2 darstellt, mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel

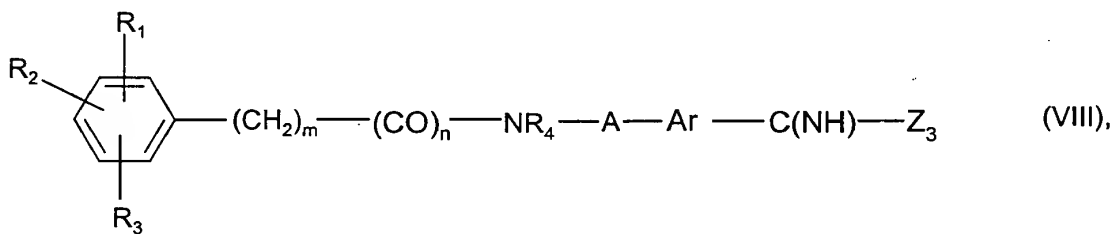


in der A eine geradkettige C₁₋₃-Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können, oder eine Bindung, und

Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, bedeuten, reduktiv alkyliert und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine Amidinoverbindung übergeführt wird oder,

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R₅ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe darstellt,

eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₄, m, n und A wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, Ar eine durch die Reste R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R₆ und R₇ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z₃ eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

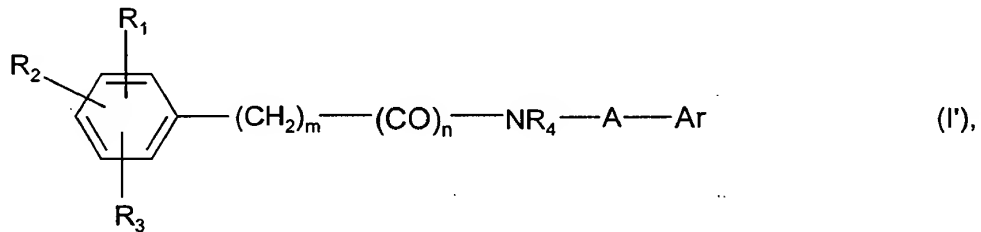


in der

R_8 und R_9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bedeutet, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Aminomethyl-, C_{1-3} -Alkylaminomethyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)aminomethylgruppe darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt, R_1 bis R_4 , R_6 , R_7 , A, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Cyano-
gruppe bedeutet, katalytisch hydriert und gegebenenfalls anschließende mit einer Verbin-
dung der Formel



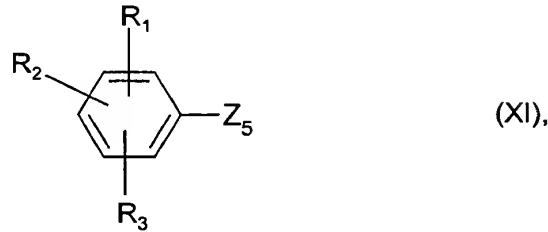
in der R_{10} eine C_{1-3} -Alkylgruppe und Z_4 eine Austrittsgruppe darstellt, alkyliert wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

m die Zahl 0, n die Zahl 0, A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Amidinogruppe darstellt, be-
deuten,

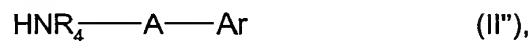
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z_5 eine Austrittsgruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, A eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, und

Ar eine durch die Reste R_5 , R_6 und R_7 substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei R_6 und R_7 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R_5 eine Cyanogruppe darstellt, bedeuten, gekuppelt und anschließend die so erhaltenen Cyanoverbindung in eine Amidoverbindung übergeführt wird, und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

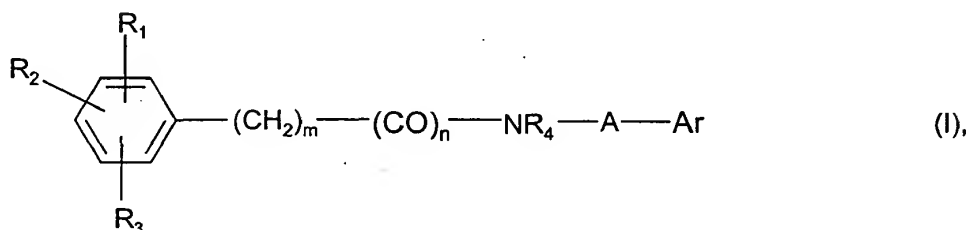
ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft antithrombotische Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R₁ bis R₄, Ar, A, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in denen R₅ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeutet. Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, in denen Ar eine durch die Reste R₅, R₆ und R₇ substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und R₅ eine Cyanogruppe darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.